

ASMA, ATTIVITÀ FISICA E INQUINAMENTO IN PEDIATRIA

Stefania La Grutta^{1,2}, Fabio Cibella², Annalisa Ferlisi², Giuseppe Liotta²,
Giuliana Ferrante², Velia Malizia², Giovanni Corsello³

¹U.O.S. Ambiente e Salute, ARPA Sicilia, Palermo

²Istituto Biomedicina Immunologia Molecolare-IBIM

Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), Palermo

³Dipartimento Materno-Infantile, Università di Palermo

Keywords: inquinamento atmosferico, inquinanti indoor e outdoor, asma indotto da esercizio fisico.

Abbreviazioni: O₃ (ozono), NO₂ (biossido di azoto), NO_x (ossidi di azoto), ROS (radicali liberi dell'ossigeno), PM (particulate matter), COV (composti organici volatili), O₂⁻ (anione superossido), OH⁻ (idrossile), O₂⁺ (ossigeno singoletto), SOD (superossido dismutasi), PFRs (Persistent Free Radicals).

INTRODUZIONE

L'Asma costituisce un disturbo ad eziopatogenesi multifattoriale in cui vengono chiamati in causa i fattori genetici e ambientali (1). Tra i fattori ambientali l'esposizione ad inquinanti outdoor e indoor è oggi oggetto di numerose pubblicazioni scientifiche finalizzate a valutare gli effetti a breve o lungo termine degli stessi sull'asma, sui sintomi e le patologie respiratorie in età pediatrica (2). Il ruolo degli inquinanti sull'attività fisica nel bambino asmatico è molto complesso in relazione alla molteplicità degli inquinanti indoor e outdoor e alla estrema eterogeneità degli studi condotti (3). Nell'atmosfera sono presenti numerosi composti chimici, i cui effetti sulla salute umana dipendono dalla loro concentrazione ambientale, dalla loro trasformazione chimico-fisica nell'atmosfera e dalla loro diffusione e persistenza (Tab. 1).

Tabella 1
Principali inquinanti ambientali

Primari	SO ₂ , NO _x , CO, PM
Secondari	O ₃ , NO _x
Indoor	PM, NO ₂ , CO, CO ₂ , COV, Radon, Benzene, Formaldeide, Naftalene, IPA, Radon, TCE, PCE
Outdoor	O ₃ , SO ₂ , NO ₂ , CO, PM (PM _{0.1} , PM _{2.5} , PM ₁₀), PFRs

Vi è anche da considerare l'interferenza di alcuni pattern di suscettibilità genetica individuale che modulano gli impatti dell'esposizione ad inquinanti degli ambienti esterni e/o interni sulla salute respiratoria del bambino che compie attività fisica.

Fino a non molto tempo fa era opinione comune che il paziente asmatico si dovesse escludere dalla pratica dell'attività sportiva (4). Spesso, infatti, il bambino e l'adolescente asmatico sono stati a torto limitati nello svolgimento dell'attività fisica, precludendo importanti esperienze nel percorso di crescita auxologica e relazionale. Oggi sappiamo che un bambino/adolescente asmatico ben controllato dal punto di vista dei sintomi e della funzione respiratoria può, come i suoi coetanei, svolgere un'attività fisica regolare o anche agonistica. Pertanto, con il passare degli anni, gli studi sull'asma pediatrico hanno contribuito a modificare l'atteggiamento di "estrema cautela" valorizzando il ruolo della pratica dell'esercizio fisico (5), anche se, come riportato nelle Linee Guida GINA 2010, è rilevante che l'esercizio fisico rappresenti nell'asma non controllato uno dei più importanti stimoli irritativi e/o scatenanti delle riacutizzazioni asmatiche (1).

Numerosi fattori relativi allo stile di vita del bambino (le abitudini alimentari, la sedentarietà, la visione della TV) o associati alle caratteristiche socio-culturali della famiglia (grado di istruzione, livello sociale e fumo dei genitori), intervengono e condizionano la complessa relazione asma-esercizio fisico, innescando e mantenendo un pericoloso circolo vizioso con il rincorrersi di "sedentarietà-minore efficienza fisica-sedentarietà" (6) (Fig. 1). Tale condizione si ripercuote negativamente sulla malattia asmatica, portando il bambino ad un progressivo isolamento dai coetanei, con effetti spiacevoli sullo sviluppo psichico e socio-relazionale, oltre che su quello fisico.

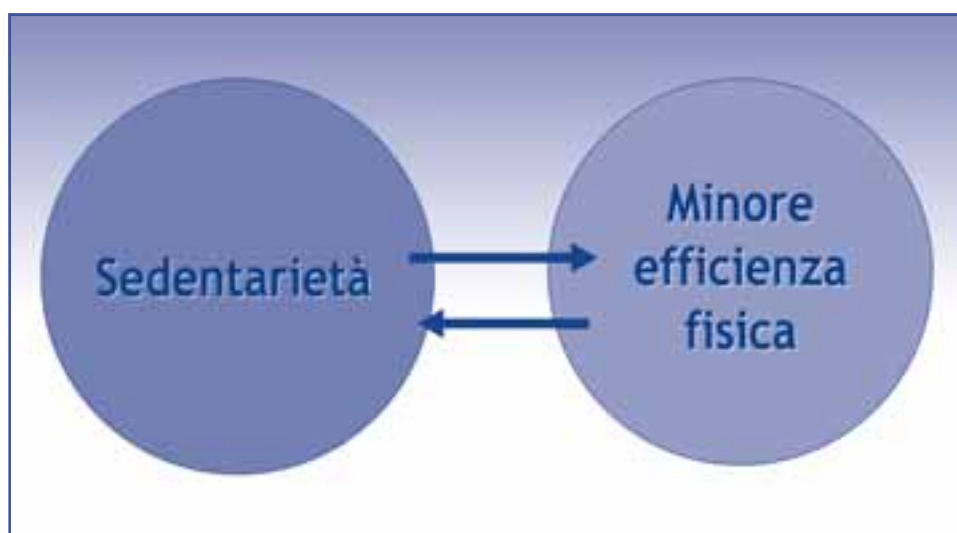


Figura 1: Rapporti tra sedentarietà e attività fisica.

VULNERABILITÀ, INQUINAMENTO E ATTIVITÀ FISICA

La maggiore vulnerabilità dei bambini agli inquinanti atmosferici è da imputare a cause generali, tipicamente relative alla condizione di immaturità morfo-strutturale dei polmoni in età pediatrica ed a cause individuali derivanti dallo specifico assetto genetico dell'individuo (7). E' ben documentata la maggiore vulnerabilità dei bambini agli effetti dell'inquinamento atmosferico in rapporto alle caratteristiche funzionali in via di sviluppo dei polmoni e del sistema immunitario (8). In generale gli inquinanti atmosferici a livello polmonare sono in grado di indurre e mantenere molteplici meccanismi infiammatori che esitano in danni citotossici e funzionali a differente livello (Tab. 2). I bambini a causa del fisiologico maggior numero di atti ventilatori/minuto sono più facilmente a rischio di ricevere dosi più elevate per Kg di peso corporeo di inquinanti presenti negli ambienti esterni ed interni, ed in particolare per quest'ultimi, sappiamo che soprattutto i più piccoli vi trascorrono la maggior parte della loro giornata.

Tabella 2

Meccanismi di danno polmonare da inquinanti atmosferici

Azioni	Effetti
Alterazione della frequenza del battito ciliare	Ridotta clearance muco-ciliare. Facilitazione, per gli agenti irritanti aerodispersi, di interagire a livello mucosale con cellule infiammatorie attivate (mastociti, macrofagi, cellule dendritiche)
Alterazione dell'integrità di membrana della cellula epiteliale	Danno epiteliale e aumento della permeabilità
Riduzione dei livelli antiossidanti fisiologici (ad es. glutathione)	
Promozione del rilascio di citochine pro-infiammatorie dalle cellule epiteliali	Danno tissutale prodotto dall'attivazione di cellule infiammatorie quali eosinofili, mastociti e linfociti
Promozione dell'espressione di molecole di adesione cellulare	

Molti degli effetti nocivi degli inquinanti sono da attribuire alla generazione di un eccesso di radicali liberi dell'ossigeno (ROS) (anione superossido $[O_2^-]$, idrossile $[OH^\cdot]$, ossigeno singoletto $[O_2^+]$), molecole particolarmente reattive ed altamente instabili. I ROS sono costituiti da un raggruppamento di atomi instabili contenenti almeno un elettrone spaiato in una delle orbite esterne, che cercano di

tornare all'equilibrio rubando all'atomo vicino l'elettrone necessario per pareggiare la propria carica elettromagnetica. Questo meccanismo dà origine a nuove molecole instabili ossidate ed innesca una reazione a catena che, se non viene arrestata in tempo, danneggia le strutture cellulari. Gli inquinanti ambientali respirabili possono aumentare il livello di radicali liberi dell'ossigeno (ROS), attivare e sostenere i meccanismi dello stress ossidativo, al quale contribuisce la formazione indiretta di ROS attraverso l'attivazione di macrofagi e leucociti polimorfonucleati. In quest'ultimo caso i ROS vengono generati a livello polmonare in seguito a meccanismi infiammatori endogeni, dipendenti dall'esposizione ad inquinanti esterni (particolato [PM₁₀], ozono [O₃], biossido di azoto [NO₂], anidride solforosa [SO₂]) ed interni, come il fumo di sigarette, che coinvolgono macrofagi alveolari, cellule epiteliali bronchiali, eosinofili, cellule endoteliali e neutrofili. In particolare il fumo di sigarette contiene una gran quantità di elementi fortemente dannosi per l'apparato respiratorio, quali il monossido di carbonio, ossidi d'azoto, formaldeide, cianuro d'idrogeno, diossido di zolfo e nitrosammine, e particolati, come nicotina, metalli pesanti (piombo, cadmio, nichel) e benzopirene.

La condizione di stress ossidativo indotta dall'esposizione ad inquinanti è uno stato che riflette la presenza di uno sbilanciamento tra la produzione di ossidanti (ROS) e le difese antiossidanti rappresentate dai sistemi enzimatici della superossido dismutasi (SOD), catalasi, glutatione perossidasi ed anche dai sistemi del glutatione e delle vitamine E e C (Fig. 2).



Figura 2: Rapporti tra stress ossidativo e inquinamento ambientale.

L'eccesso di ROS determina danni a livello del DNA con rottura e modificazione delle basi, delle proteine con idrolisi delle stesse e dei lipidi con perossidazione degli acidi grassi di membrana e formazione di aldeidi e malonaldeidi, in grado di interagire con il DNA, con la formazione di addotti esociclici (MDA-dG) e induzione di mutazioni puntiformi (9).

Tra gli inquinanti ambientali esterni la formazione dell'Ozono (O₃) come inquinante secondario, costituisce un importante fattore di rischio per l'apparato respiratorio. Infatti il potente ossidante causa irritazione ed infiammazione delle vie aeree ed attraverso meccanismi di tossicità da stress ossidativo provoca un aumento delle citochine infiammatorie nel lavaggio broncoalveolare con l'esito di un significativo danno istopatologico e funzionale del polmone (10).

Il danno cellulare e del DNA è inoltre sostenuto anche dai cosiddetti Persistent Free Radicals (PFRs) identificati nelle particelle fini di particolato, che in virtù delle loro dimensioni rimangono a lungo sospesi e sono assorbiti a livello polmonare, mimando gli effetti di alterazioni a carico delle cellule del sistema immunitario (macrofagi alveolari, neutrofili, linfociti T e linfociti NK) derivanti dall'esposizione al fumo di sigaretta.

La maggiore vulnerabilità del bambino da insufficiente risposta dei sistemi protettivi è connessa a variazioni nell'espressione genica dei sistemi antiossidanti, come ad esempio il sistema Glutathione-S-Transferasi (GST), o deriva da specifiche carenze vitaminiche (bassi livelli di Vit. C ed E) conseguenti a regimi dietetici squilibrati (11).

Le conclusioni di una recente review sul ruolo di specifici genotipi sui meccanismi di danno polmonare causato da inquinanti atmosferici, indicano che l'esposizione ad ozono in presenza di alcuni polimorfismi genici (*NQO1*, *GSTM1*, *GSTP1*) correla con alterazioni respiratorie funzionali, e con un maggior rischio di asma e riacutizzazioni asmatiche (12).

I risultati degli studi di Romieu e coll., hanno dimostrato che bambini asmatici con genotipo glutathione S-transferasi null M1 (*GSTM1 null*) e glutathione S-Transferasi P1 Valina/Valina (*GSTP1 Val/Val*) risultano maggiormente suscettibili allo sviluppo di sintomi di tipo respiratorio in relazione all'esposizione ad ozono (13).

Contemporaneamente il riscontro di altri polimorfismi "protettivi", ad esempio la presenza di un allele *Val105* del genotipo *GSTM1*, costituisce un fattore di protezione verso elevate concentrazioni di ozono nei confronti del maggior rischio di asma associato a esercizio fisico (14) (Tab. 3).

I risultati degli studi sui polimorfismi pur confermando l'importanza della predisposizione genetica agli effetti negativi dell'inquinamento atmosferico, non sono ancora facilmente traducibili nella vita reale dei singoli soggetti. Pertanto ad oggi essendo lontani dalla possibilità concreta di individuare i bambini suscettibili, si consiglia comunque di evitare l'esposizione ad inquinanti per questa fascia di popolazione maggiormente sensibile, soprattutto nelle condizioni ambientali di maggior rischio di elevata esposizione (elevate temperature ambientali, ore più calde della giornata).

Tabella 3
Relazione polimorfismi e O₃

Autore	Polimorfismo	Inquinante	Outcome	Commento
Romieu I et al. ERJ 2006 (12)	Gglutazione S-transferasi null M1 (<i>GSTM1 null</i>) Glutazione S-Transferasi P1 Valina/Valina (<i>GSTP1 Val/Val</i>)	O ₃	Sintomi respiratori (dispnea, tosse, uso di broncodilatatori)	Maggiore suscettibilità allo sviluppo sintomi respiratori in relazione all'aumento di O ₃ di 20 ppb
Islam T et al. Thorax 2009 (13)	<i>GSTP1 Ile105Val</i> omozigosi	O ₃	Incidenza di asma associata a esercizio fisico	Aumentato rischio di incidenza di asma in bambini omozigoti per <i>Ile105Val</i> che praticano un numero ≥ 3 sport in aree ad elevate concentrazioni di O ₃
	<i>GSTM1 null</i>	O ₃	Incidenza di asma associato a esercizio fisico	Associazione indipendente con asma

In tal senso l'Expert panel report 3 nelle Linee Guida per la diagnosi e il management dell'asma, consiglia come per altri inquinanti outdoor, di evitare l'esercizio fisico all'aperto quando i livelli di ozono superano i limiti previsti dalla Legge (Tab. 4) (15, 16).

Oltre all'applicazione di misure preventive alcuni studi hanno valutato il ruolo dell'introduzione di antiossidanti nella dieta di bambini maggiormente vulnerabili per le condizioni sfavorevoli di esposizione ambientale e per la presenza di polimorfismi di suscettibilità (17, 18). In tal senso si è proposta la supplementazione con antiossidanti al fine di verificare l'effetto protettivo mediato dal potenziamento dei sistemi enzimatici. Romieu e coll., in uno studio randomizzato in doppio cieco vs placebo hanno dimostrato che in bambini con asma moderato/grave con supplementazione giornaliera di vitamine (50 mg/die di vitamina E e 250 mg/die di vitamina C) non erano presenti alterazioni funzionali spirometriche al contrario riscontrabili nel gruppo di asmatici trattati con placebo. In quest'ultimi i livelli di ozono (12-309 ppb con valori medi di 102 ppb) 1 giorno prima della spirometria erano inversamente associati in modo significativo ad una riduzione di FEF₂₅₋₇₅, FEV₁ e di PEF rispettivamente con perdita di -13,32 ml/second/10 ppb di O₃, $p = 0,000$; -4,59 ml/10 ppb di O₃, $p = 0,036$; -15,01 ml/second/10 ppb di O₃, $p = 0,04$. I risultati dello studio suggeriscono che la supplementazione con antiossidanti potrebbe modulare l'impatto dell'esposizione all'ozono sulle piccole vie aeree di bambini asmatici (19).

Tabella 4Valori limite degli inquinanti *outdoor*. Linee Guida OMS 2006 (15)

Inquinante <i>Outdoor</i>	Valore Linea Guida
PM _{2.5}	10 µg/m ³ : media annuale. 25 µg/m ³ : media delle 24-ore.
PM ₁₀	20 µg/m ³ : media annuale. 50 µg/m ³ : media delle 24-ore.
O ₃	100 µg/m ³ : media delle 8-ore.
NO ₂	40 µg/m ³ : media annuale. 200 µg/m ³ : media di 1 ora.
SO ₂	20 µg/m ³ : media delle 24-ore. 500 µg/m ³ : media di 10 minuti.

Sierra-Monge e coll., in uno studio randomizzato in doppio cieco vs placebo su 117 bambini asmatici hanno esaminato l'impatto della supplementazione giornaliera con antiossidanti (50 mg/die di vitamina E e 250 mg/die di vitamina C) sulla risposta infiammatoria nasale (lavaggio nasale con determinazione di interleuchina-6 [IL-6], interleuchina-8 [IL-8], acido urico e glutathione [GSX]) da esposizione all'ozono. Nel gruppo placebo dopo l'esposizione all'ozono si è riscontrato un aumento significativo di IL-6 nel lavaggio nasale, mentre nessun aumento è stato osservato nel gruppo con supplementazione. Per quanto riguarda IL-8 non si è trovata alcuna differenza significativa tra i gruppi ($p = 0,12$), il GSx era significativamente diminuito in entrambi i gruppi e l'acido urico era leggermente diminuito nel gruppo placebo. I risultati complessivi suggeriscono che la supplementazione di vitamina C ed E potrebbe fornire protezione nei riguardi della risposta infiammatoria nasale conseguente all'esposizione acuta di ozono (20).

I dati ad oggi disponibili sulla reale efficacia degli antiossidanti come fattori di protezione polmonare sul danno da inquinanti outdoor sono ancora gravati da molti dubbi che rendono necessari ulteriori studi su popolazioni più selezionate, valutando i singoli inquinanti al fine di chiarire il ruolo delle supplementazioni vitaminiche nelle popolazioni geneticamente più vulnerabili.

INQUINANTI OUTDOOR, ASMA E ATTIVITÀ FISICA

Nel 2006 l'OMS ha pubblicato l'aggiornamento delle Linee Guida della qualità dell'aria ambiente per i principali inquinanti ambientali outdoor: PM (PM₁₀,

PM_{2.5}), Ozono (O₃), Biossido di azoto (NO₂) e anidride solforosa (SO₂) indicando i limiti annuali ed orari e riassumendo i rischi di salute da esposizione (Tab. 4) (16). Un vasto e crescente numero di studi dimostra che vivere in zone ad alta densità di traffico o con alti livelli di O₃, NO₂ e PM aumenta i rischi di eventi avversi respiratori soprattutto nelle fasce di popolazione maggiormente suscettibili (21, 22). Tali eventi avversi possono esprimersi sotto forma di effetti a breve e a lungo termine sulla salute respiratoria del bambino ed in particolare nei bambini affetti da patologie respiratorie croniche come l'asma (23, 24). Infatti i dati ad oggi disponibili indicano che i bambini che vivono in ambienti ad alta densità di traffico presentano un più elevato rischio di insorgenza di asma, nonché di sintomi respiratori, riacutizzazioni e ricoveri ed assenze scolastiche (25).

L'entità del problema inquinamento e attività fisica nel bambino asmatico non è facilmente identificabile in relazione alla molteplicità degli inquinanti outdoor e alla eterogeneità degli studi condotti (Tab. 5).

Tabella 5

Inquinanti outdoor, asma e attività fisica

Autore	Popolazione (n)	Inquinante	Outcome	Commento
Vacek L et al. Allergy Asthma Proc., 1999 (24)	Popolazioni pediatriche selezionate (n=649)	SO ₂ , NO ₂ , O ₃ , PM ₁₀	Prevalenza di asma indotta da esercizio fisico	Maggior rischio di riacutizzazioni asmatiche indotte da esercizio fisico in bambini esposti a valori elevati di inquinanti
McConnell R et al. Lancet, 2002 (25)	Coorte di bambini (n=3535)	O ₃ PM NO ₂	Incidenza di asma	Rischio relativo 3,3 volte maggiore di sviluppare asma nei bambini che praticavano un n° ≥3 di attività fisico-sportive nelle aree ad elevate concentrazione di O ₃ rispetto ai bambini che non svolgevano alcun tipo di sport e che risiedevano in aree a bassa concentrazione di O ₃
Islam T et al. Thorax, 2009 (13)	Coorte di bambini (n=1610)	O ₃	Incidenza di asma	Rischio di incidenza di asma 2 volte e mezzo superiore nei bambini omozigoti per <i>Ile105Val</i> di <i>GSTP1</i> che praticano un numero ≥3 sport in aree ad elevate concentrazioni di O ₃
Penard-Morand C et al. Eur. Respir. J., 2010 (26).	Popolazioni pediatriche selezionate (n=4.907)	Benzene, SO ₂ , PM ₁₀ , NO _x , CO	Iperreattività bronchiale indotta da esercizio fisico	Associazione statisticamente significativa tra iperreattività bronchiale indotta da esercizio fisico e livelli di inquinanti atmosferici

Vacek e coll. hanno valutato il possibile rapporto esistente tra livelli di esposizione agli inquinanti esterni e prevalenza di asma indotto da esercizio fisico in popolazioni pediatriche selezionate, identificando nei bambini esposti a valori elevati di inquinanti ambientali un maggior rischio di riacutizzazioni asmatiche rispetto ai bambini esposti a livelli di inquinanti più bassi (26). Gli Autori concludono che l'inquinamento atmosferico ha un ruolo *trigger* per le riacutizzazioni, sebbene non siano state identificate correlazioni tra nuove diagnosi di asma e inquinamento atmosferico.

McConnell e coll. hanno investigato la relazione tra asma (nuove diagnosi di asma e riacutizzazioni correlate alla pratica di esercizio fisico), inquinanti e sport di squadra in una coorte di bambini ($n=3.535$) esposti a diverse concentrazioni e miscele di inquinanti atmosferici. Gli Autori riportano un rischio relativo di sviluppare asma 3,3 volte maggiore nei bambini che avevano praticato tre o più attività fisico-sportive nelle aree ad elevate concentrazione di O_3 rispetto ai bambini che non svolgevano alcun tipo di sport e che risiedevano in aree a bassa concentrazione di O_3 (27).

I risultati degli studi indicano che l'esposizione ad inquinanti outdoor ha un ruolo sull'esordio della patologia respiratoria in età pediatrica anche se è importante sottolineare come la quantità di tempo trascorso all'aperto, proxy di esposizione all'inquinante, sia associato ad una maggiore incidenza di sintomi asmatici.

Islam e coll., hanno studiato gli effetti congiunti del genotipo ed in particolare le variante funzionali di *GSTP1 SNP1 SNP3* rispetto al numero di attività sportive svolte all'aperto, evidenziando un rischio di asma 2 volte e mezzo superiore nei bambini omozigoti per *Ile105Val*. Da questi dati si evince la complessa interazione del rischio di asma con il sistema di difesa antiossidante (genotipo *GSTP1*) e l'esercizio fisico svolto all'aperto, inteso come proxy di esposizione e si evidenzia l'importanza nell'eziologia dell'asma della suscettibilità genetica, dell'esposizione ambientale e dei fattori legati allo stile di vita (14).

Penard-Morand e coll. in un recente studio *cross-sectional* hanno valutato l'impatto degli inquinanti ambientali sui sintomi respiratori e sull'asma indotto da esercizio fisico in una popolazione pediatrica francese. Tra i circa 5.000 bambini che avevano vissuto per almeno tre anni nell'area studiata relativamente ai tassi di inquinanti (benzene, SO_2 , PM_{10} , NO_x e CO) è stata riscontrata un'associazione statisticamente significativa tra prevalenza di asma e di iperreattività bronchiale indotta da esercizio fisico e livelli di inquinanti atmosferici, che era maggiore nei bambini che avevano trascorso tutta la loro vita nella stessa località (28).

I dati riportati, pur in presenza di eterogeneità dei gruppi in studio, supportano il ruolo nocivo degli inquinanti outdoor sulla funzionalità polmonare di bambini asmatici che svolgono attività fisica all'aperto.

INQUINANTI INDOOR, ASMA E ATTIVITÀ FISICA

L'attuale stile di vita nei Paesi Occidentali condiziona gli individui a trascorrere circa il 90% del loro tempo in ambienti confinati, pertanto la qualità dell'aria degli ambienti indoor (IAQ, *Indoor Air Quality*) rappresenta soprattutto in età pediatrica una tematica estremamente importante.

Non bisogna considerare l'ambiente indoor come un luogo chiuso, senza contatti con l'esterno; anzi, l'aria dell'ambiente outdoor riesce comunque a penetrare all'interno degli ambienti confinati e si miscela con gli altri inquinanti già presenti nei luoghi chiusi. Il peggioramento della qualità dell'aria indoor (IAQ) è dovuto all'emissione di sorgenti interne, come il riscaldamento, il condizionamento e la ventilazione oltre all'utilizzo di nuovi materiali per edifici che migliorano da un lato l'isolamento, ma dall'altro comportano un aumento degli inquinanti negli ambienti interni (29). Oggi molto più che in passato la bioarchitettura e la bioedilizia si impegnano per migliorare la qualità degli ambienti indoor attraverso l'utilizzo di sistemi e tecniche costruttive che possano ridurre l'esposizione agli inquinanti indoor.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha stimato che l'impatto globale di malattie derivante dall'esposizione agli inquinanti ambientali indoor è sicuramente maggiore rispetto a quello relativo agli inquinanti outdoor (30). E' molto problematico studiare i possibili effetti da esposizione ad inquinanti indoor sulla salute, poichè nella maggior parte dei casi vi è una miscela di inquinanti, anche se per i principali inquinanti indoor quali il biossido di azoto (NO₂), particolato (PM), monossido di carbonio (CO), composti organici volatili (COV), fumo di tabacco ambientale (ETS), idrocarburi aromatici (IPA) e formaldeide vi sono numerosi dati di studi epidemiologici e sperimentali che descrivono gli effetti tossici a breve e lungo termine. Molto recentemente per alcuni inquinanti indoor l'OMS ha pubblicato un rapporto che descrive i valori limite ed indica gli effetti sanitari conseguenti alla esposizione acuta e cronica (Tab. 6) (31).

In Italia il Ministero della Salute ha costituito un Gruppo di studio sull'inquinamento indoor con l'obiettivo primario di approfondire gli aspetti legati al binomio salute-ambienti di vita, in riferimento alle conseguenze dell'inquinamento nei luoghi abitativi e lavorativi, ed anche con l'intento di stilare Linee Guida volte a indicare le precauzioni contro il rischio spesso sottovalutato, della cattiva qualità dell'aria in casa, a scuola e negli ambienti chiusi più in generale (32). Analogamente agli inquinanti outdoor l'età pediatrica rappresenta una popolazione ad elevata vulnerabilità per motivazioni anatomiche ed anche perché i bambini trascorrono più del 90% del loro tempo in ambienti chiusi (casa, scuole, palestre, ecc.). In tal senso l'inquinamento indoor si configura come un problema di notevole rilevanza per la salute respiratoria del bambino, ed impone la necessità di adottate misure di prevenzione che possano ridurre il più possibile il rischio di sintomi respiratori (Tab. 7).

Tabella 6Valori limite degli inquinanti *indoor*. Linee Guida OMS 2010 (29)

Inquinante Indoor	Valori Linea Guida
Benzene	Le concentrazioni di benzene aereo di $17 \mu\text{g}/\text{m}^3$, $1,7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ e $0,17 \mu\text{g}/\text{m}^3$ sono associate con un eccesso di rischio nella vita rispettivamente di 1/10.000, 1/100.000, 1/1.000.000
CO	100 mg/m^3 - 15 minuti 35 mg/m^3 - 1 ora 10 mg/m^3 - 8 ore 7 mg/m^3 - 24 ore
Formaldeide	0,1 mg/m^3 media di 30 minuti
Naftalene	0,01 mg/m^3 media annuale
NO ₂	200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ media di 1 ora 40 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ media annuale
IPA	Le concentrazioni corrispondenti per un'esposizione nella vita di 1,2, 0,12 e 0,012 ng/m^3 producono un eccesso di rischio di tumore di 1/10.000, 1/100.000, 1/1.000.000
Radon	Le concentrazioni di radon associate ad un eccesso di rischio nella vita di 1/100 e di 1/1.000 sono 67 Bq/m^3 e 6,7 Bq/m^3 per i fumatori e 1670 Bq/m^3 e 167 Bq/m^3 per i non fumatori, rispettivamente
Tricloroetilene (TCE)	Le concentrazioni di tricloroetilene aereo di 230, 23 e 2,3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ associate con un eccesso di rischio di tumore nella vita sono rispettivamente 1/10.000, 1/100.000 e 1/1.000.000.
Tetracloroetilene (PCE)	0,25 mg/m^3 media annuale

Tabella 7

Inquinanti indoor, asma e attività fisica

Autore	Popolazione (n, età)	Inquinante	Outcome	Commento
Bernard A et al. EHP, 2006 (34)	341 bambini 10-13 anni	Prodotti clorati	Riacutizzazione asmatica	Probabilità di sviluppare asma maggiormente presente in bambini con elevati livelli di IgE specifiche per trofoallergeni
McCormack MC et al. EHP, 2009 (31)	150 bambini 2-6 anni	PM ₁₀ e PM _{2.5}	Incidenza di asma da sforzo	Aumentata incidenza di asma da esercizio fisico rispettivamente del 7% (PM ₁₀) e del 26% (PM _{2.5})
Font-Ribera et al. ERJ, 2009 (36)	3.223 bambini 9-12 anni	Prodotti clorati	Associazione tra frequenza di piscina e sintomi asmatici	Il nuoto in piscina praticato sin dai primi 2 anni di vita è associato ad una prevalenza leggermente inferiore di asma attuale
Clearie KL et al. Allergy, 2010 (35)	33 nuotatori 13,3 anni	Prodotti clorati	Marcatori di infiammazione delle vie aeree Prevalenza di asma da sforzo	L'esposizione combinata al cloro e l'esercizio fisico non influenza i marker di infiammazione delle vie aeree Elevata prevalenza (36% dei nuotatori inclusi nello studio) di asma indotto da esercizio fisico

Un recente studio condotto su 150 bambini asmatici di età compresa tra 2 e 6 anni sottoposti a monitoraggio dei sintomi respiratori compreso l'asma indotto da esercizio fisico ha valutato la correlazione dei suddetti sintomi con l'esposizione ad inquinanti indoor quali PM₁₀ e PM_{2.5}. Le aumentate concentrazioni di PM₁₀ e PM_{2.5} sono risultate associate ad un'aumentata incidenza di sintomi di asma: rispettivamente del 6% e del 3%; ad aumentato consumo di farmaci di emergenza: del 6% e del 4% rispettivamente; ad aumentata incidenza di asma da sforzo rispettivamente del 7% e del 26% (33). Relativamente all'attività fisica svolta in ambienti interni il nuoto, grazie alla tipologia di sforzo più favorevole e meno correlato alla comparsa di crisi di asma, è uno sport tradizionalmente raccomandato ai bambini e adolescenti asmatici. La relazione tra la pratica del nuoto in piscina e la comparsa di asma indotto da esercizio fisico in età pediatrica è stato oggetto di numerosi studi, che hanno mostrato dati non sempre univoci e conclusivi (34, 35). Molti di questi studi hanno analizzato sui sintomi respiratori il ruolo dei prodotti clorinati utilizzati nei processi di disinfezione delle acque.

I derivati del cloro possiedono elevate proprietà irritanti soprattutto nei confronti delle vie aeree, potendo determinare la comparsa di sintomi broncostruttivi in pazienti asmatici atopici e non.

Bernard e coll. hanno determinato la correlazione tra asma, atopia e nuoto praticato in piscina. Sono stati analizzati 341 bambini di età compresa tra i 10 e i 13 anni. Tutti i bambini sono stati sottoposti a valutazione allergologica, questionario conoscitivo, test di broncostruzione indotto da esercizio fisico (EIB) e dosaggio del FeNO. Sebbene il rischio di avere valori di FeNO aumentati correli con il numero di giorni trascorsi in piscina (OR = 1,30; 95% [CI], 1,10-1,43), la probabilità di sviluppare asma era maggiormente presente in quei bambini con elevati livelli di IgE specifiche per trofoallergeni. L'utilizzo di prodotti clorinati è stato considerato un importante *trigger* di riacutizzazione asmatica nei soggetti atopici (36).

Clearie e coll. hanno effettuato uno studio su una squadra di 33 nuotatori (età media 13,3 anni) a livello agonistico valutando l'effetto dei prodotti clorinati sulla salute respiratoria e sulla infiammazione del distretto unificato naso-bronchi. L'esposizione combinata al cloro e l'esercizio fisico non hanno influenzato i marker di infiammazione delle vie aeree, mentre è stata osservata una elevata prevalenza (36% dei nuotatori inclusi nello studio) di asma indotto da esercizio fisico non precedentemente diagnosticata (37).

Nonostante i numerosi studi epidemiologici condotti nell'ultimo decennio rimane tuttavia da chiarire l'esatto rapporto tra la pratica di sport in ambienti ove è consueto l'utilizzo di prodotti clorinati e lo sviluppo di sintomi asmatici legati all'attività fisica (38).

CONCLUSIONI

L'esposizione ad inquinanti outdoor ed indoor rappresenta un problema rilevante per il bambino soprattutto se affetto da asma e durante la pratica dell'esercizio fisico. L'esistenza di Linee Guida internazionali che indicano i valori limiti degli inquinanti outdoor ed indoor consente di applicare misure di prevenzione efficaci per ridurre i rischi da esposizione. Ad oggi, nonostante numerosi studi epidemiologici abbiano individuato la presenza di polimorfismi di suscettibilità all'azione di inquinanti, siamo ancora lontani dalla possibilità concreta di individuare i bambini suscettibili con metodiche semplici di routine, e dunque si consiglia comunque di evitare l'esposizione soprattutto nelle condizioni ambientali di maggior rischio di elevata esposizione (elevate temperature ambientali, ore più calde della giornata). In tal senso l'Expert panel report 3, nelle Linee Guida per la diagnosi e il *management* dell'asma, raccomanda di evitare l'esercizio fisico all'aperto quando i livelli di ozono superano i limiti previsti dalla Legge (15). E' però necessario considerare che nella realtà sia negli ambienti esterni che interni

gli inquinanti sono una miscela che esercita contemporaneamente effetti acuti e cronici su popolazioni esposte ed in particolare su soggetti maggiormente vulnerabili. E' necessario proseguire l'iter di ricerca per la migliore comprensione dei meccanismi di azione delle miscele di inquinanti sugli aspetti funzionali respiratori e sui sintomi asmatici legati all'attività fisica, al fine di indicare i suggerimenti per ridurre al minimo i rischi del bambino asmatico che pratica un'attività fisica all'aperto. Pertanto oltre al buon controllo dell'asma, prerequisito per il normale svolgimento dell'attività fisica e dell'attività sportiva, è essenziale una ampia consapevolezza dell'opportunità di proteggere il bambino dai rischi dell'esposizione acuta e/o prolungata agli inquinanti presenti nell'aria ambiente e negli ambienti interni.

BIBLIOGRAFIA

1. www.ginasma.it Linee Guida Italiane, aggiornamento 2010.
2. Annesi-Maesano I, David Moreau D, Caillaud D et al. Residential proximity fine particles related to allergic sensitisation and asthma in primary school children. *Respir. Med.*, 2007; 101: 1721-9.
3. WHO. Air quality guidelines for particulate matter, ozone, nitrogen dioxide and sulfur dioxide. Global update 2005. Summary of risk assessment. WHO, 2006.
4. Oggiano N, Bruni S, Marchionni A et al. Asma e sport: la visione pediatrica del problema. Atti congresso "La medicina sportiva in età evolutiva". Jesi, 2001.
5. Trzcieniecka-Green A, Bargiel-Matusiewicz K, Wilczynska-Kwiatek A et al. Quality of life and activity of children suffering from bronchial asthma. *Eur. J. Med. Res.*, 2009; 14 (4): 147-50.
6. Corbo G, Forastiere F, De Sario M et al. Wheeze and asthma in children: associations with body mass index, sports, television viewing and diet. *Epidemiology*, 2008; 19 (5): 747-55.
7. Lee YL, Lin YC, Lee YC et al. Glutathione S-transferase P1 gene polymorphism and air pollution as interactive risk factors for childhood asthma. *Clin. Exp. Allergy*, 2004; 34: 1707-1713.
8. Trasande L, Thurston GD. The role of air pollution in asthma and other pediatric morbidities. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2005; 115 (4): 689-99.
9. McCunney RJ. Asthma, genes and air pollution. *J. Occup. Environ. Med.*, 2005; 47 (12): 1285-91.
10. Bauer AK, Kleeberger SR. Genetic mechanisms of susceptibility to ozone-induced lung disease. *Ann. NY Acad. Sci.*, 2010; 1203: 113-9.
11. Minelli C, Granell R, Newson R et al. Glutathione-S-transferase genes and asthma phenotypes: a Human Genome Epidemiology (HuGE) systematic review and meta-analysis including unpublished data. *Int. Journal Epidemiol.*, 2010; 39: 539-562.
12. Yang IA, Fong KM, Zimmerman PV et al. Genetic susceptibility to the respiratory effects of air pollution. *Thorax*, 2008; 63: 555-563.
13. Romieu I, Ramirez-Aguilar M, Sienra-Monge JJ et al. GSTM1 and GSTP1 and respiratory health in asthmatic children exposed to ozone. *Eur. Respir. J.*, 2006; 28: 953-959.
14. Islam T, Berhane K, McConnell R et al. Glutathione-S-Transferase (GST) P1, GSTM1, Exercise, Ozone and Asthma Incidence in School Children. *Thorax*, 2009; 64 (3): 197-202.
15. Expert Panel Report 3: guidelines for the diagnosis and management of asthma. National Institutes of Health, National Asthma Education and Prevention Program; Bethesda MD: 2007 NIH Publication No. 08-4051. Available from <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.pdf>
16. WHO Air quality guidelines for particulate matter, ozone, nitrogen dioxide and sulphur dioxide. Global update 2005. Summary of risk assessment. WHO, 2006.
17. Ritz SA, Wan J, Diaz-Sanchez D. Sulforaphane-stimulated phase II enzyme induction inhibits cytokine production by airway epithelial cells stimulated with diesel extract. *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.*, 2007; 292 (1): L33-L39.

18. Frank D, Gilliland F. Outdoor Air Pollution, Genetic Susceptibility and Asthma Management: Opportunities for Intervention to Reduce the Burden of Asthma. *Pediatrics*, 2009; 123 (3): S168-S173.
19. Romieu I, Sienra-Monge JJ, Ramirez-Aguilar M et al. Antioxidant supplementation and lung functions among children with asthma exposed to high levels of air pollutants. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2002; 166 (5): 703-709.
20. Sienra-Monge JJ, Ramirez-Aguilar M, Moreno-Macias H et al. Antioxidant supplementation and nasal inflammatory responses among young asthmatics exposed to high levels of ozone. *Clin. Exp. Immunol.*, 2004; 138 (2): 317-322.
21. Nyberg F, Pershagen G. Epidemiologic studies on the health effects of ambient particulate air pollution. *Scand. J. Work Environ. Health*, 2000; 26 (Suppl. 1): 49-89.
22. Romeo E, De Sario M, Forastiere F et al. PM10 exposure and asthma exacerbations in pediatric age: a meta-analysis of panel and time-series studies. *Epidemiol. Prev.*, 2006; 30 (4-5): 245-54.
23. Ma L, Shima M, Yoda Y et al. Effects of airborne particulate matter on respiratory morbidity in asthmatic children. *J. Epidemiol.*, 2008; 18 (3): 97-110.
24. Gauderman WJ, Avol E, Gilliland F et al. The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age. *N. Engl. J. Med.*, 2004; 351 (11): 1057-67.
25. Andersen ZJ, Loft S, Ketzel M et al. Ambient air pollution triggers wheezing symptoms in infants. *Thorax*, 2008; 63 (8): 710-6.
26. Vacek L. Is the level of pollutants a risk factor for exercise-induced asthma prevalence? *Allergy Asthma Proc.*, 1999; 20 (2): 87-93.
27. McConnell R, Berhane K, Gilliland F, London SJ et al. Asthma in exercising children exposed to ozone: a cohort study. *Lancet*, 2002; 359 (9304): 386-91.
28. Pénard-Morand C, Raherison C, Charpin D et al. Long-term exposure to close-proximity air pollution and asthma and allergies in urban children. *Eur. Respir. J.*, 2010; 36 (1): 33-40.
29. La Grutta S. Inquinamento indoor e patologie respiratorie in età pediatrica. Edit-Symposia, 2009.
30. WHO/ECEH. The right to healthy indoor air. Report on a WHO meeting, European Centre for Environment and Health, Bilthoven Division. Bilthoven, The Netherlands, 15-17 May 2000; (<http://www.euro.who.int/document/e69828.pdf>).
31. WHO guidelines for indoor air quality: selected pollutants. Publications WHO Regional Office for Europe 2010.
32. Ministero della Salute. Linee Guida per la tutela e la promozione della salute negli ambienti confinati. Linee Guida Nazionali Gazzetta Ufficiale n. 276 del 17/09/2001.
33. McCormack MC, Breyse PN, Matsui EC et al. In-home particle concentrations and childhood asthma morbidity. *Environ. Health Perspect.*, 2009; 117 (2): 294-8.
34. Héry M, Hecht G, Gendre JC, Hubert G, Rebuffaud I. Exposure to chloramines in the atmosphere of indoor swimming pools. *Ann. Occup. Hyg.*, 1995; 39: 427-439.
35. Weisel CP, Richardson SD, Nemery Benoit et al. Childhood Asthma and Environmental Exposures at Swimming Pools: State of the Science and Research Recommendations. *Environ. Health Perspect.*, 2009; 117 (4): 500-7.
36. Bernard A, Carbone S, de Burbure C et al. Chlorinated Pool Attendance, Atopy and the Risk of Asthma during Childhood. *Environ. Health Perspectives*, 2006; 114 (10): 1567-73.
37. Clearie KL, Vaidyanathan S, Williamson PA et al. Effects of chlorine and exercise on the unified airway in adolescent elite Scottish swimmers. *Allergy*, 2010; 65: 269-273.
38. Font-Ribera L, Kogevinas M, Zock JP et al. Swimming pool attendance and risk of asthma and allergic symptoms in children. *Eur. Respir. J.*, 2009; 34 (6): 1304-10.